Münster i/W. 1934. 9178 Med Dis

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. H. Freund.

Ueber den Einfluß von Morphin und Methylmorphin auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

vorgelegt von
Egon Osenberg
Zahnarzt
Radevormwald

1933

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. von Szily

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. Westf.

Ueber den Einfluß von Morphin und Methylmorphin auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe.

Ueber die Einwirkung der Opiumalkaloide, vor allem des Morphins, auf den Stoffwechsel liegen zahlreiche Untersuchungen vor.[1]) Im allgemeinen überwiegen die Angaben, nach denen der Gesamtumsatz heruntergeht und die Stickstoffausscheidung ansteigt. Besonders sind die Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels beachtet worden, die in zwei Richtungen gehen. Auf der einen Seite macht bei Tieren Opium und Morphin Glykosurie, auf der anderen Seite gelingt es, die Glykosurie bei Diabetes und anderen Hyperglykämien durch Opiumgaben herabzusetzen. Die Angaben sind widersprechend und brauchen daher nicht im Einzelnen besprochen zu werden, zumal der feinere Mechanismus der Einwirkung in keiner Weise geklärt ist. Der Einfluß des Morphins auf fermentative Prozesse ist im Ganzen kein besonders starker, soweit er bisher untersucht worden ist.[2]) Die Aufgabe der vorliegenden Versuche war, einige Abbauprozesse des Kohlenhydratstoffwechsels auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Morphin und Codein zu untersuchen. Die Untersuchungen betrafen die Dehydrierungsvorgänge, die in der in diesem Institut üblichen Anordnung mit der Thunberg'schen Methylenblaumethode messend verfolgt wurden.

---

[1]) Literatur in Heffters Handb. d. Pharmakol. 2. Band, 2. Hälfte, S. 917, 1924.

[2]) Heffters Handbuch der Pharmakol. 2. Bd. 2. Hälfte, S. 848, 1924.

Versuchsserie I.

In den folgenden Versuchen wurde zunächst der Einfluß von Morphin und Methylmorphin auf das Dehydrierungsvermögen des frischen Skelettmuskels untersucht. Versuchstabelle I zeigt die Wirkung der beiden Alkaloide auf die Gewebsdehydrasen, die den Abbau der im Gewebe enthaltenen Brennstoffe bewirken. Wie aus der Tabelle hervorgeht, ist die Wirkungsrichtung der beiden Verbindungen genau entgegengesetzt. Das Morphin führt mit ansteigender Konzentration zu einer zunehmenden Beschleunigung der Dehydrierungsvorgänge. In kleinen Gabengrößen verzögert Morphin die Methylenblauentfärbung. Der Indifferenzpunkt, bei dem keine Einwirkung sichtbar ist, liegt bei den mittleren Konzentrationen von 10^{-7} bis 10^{-6}. Das Methylmorphin dagegen setzt mit ansteigender Konzentration Dehydrierungsvorgänge immer mehr herab. Die Hemmung ist dabei sehr erheblich. Sie beträgt bei einer Konzentration von 10^{-3} über 100 %. Der Indifferenzpunkt wird in dem von uns verwendeten Konzentrationsbereich von 10^{-10} bis 10^{-3} nicht erreicht. Aus den Versuchen ergibt sich besonders deutlich, daß durch die Einführung der Methylgruppe in das Morphinmolekül die Morphinwirkung auf den Stoffwechsel vollkommen verändert wird. Während im Ganzen die Wirkung des Morphins auf den Stoffwechsel verhältnismäßig gering ist, zeigt das Codein eine sehr hochgradige Hemmung.

Versuchsserie II.

Ein ganz anderes Wirkungsbild lassen die Versuche mit Laktatzusatz erkennen, wie aus Tabelle II zu entnehmen ist. Die Morphinwirkung besteht hier im Gegensatz zu den Versuchen ohne Zusatz von Laktat in einer mit der Konzentration ansteigenden Hemmung der Milchsäuredehydrierung. Diese Verschlechterung des Milchsäureabbaues ist bereits bei der Konzentration von 10^{-10} nachweisbar. Der Codeineinfluß ist durch Laktatzusatz gleichfalls gänzlich abgeändert worden: bei zunehmender Konzentration setzt eine starke Beschleunigung der Dehydrierung der Milchsäure ein. Das Optimum der Förderungswirkung liegt hier bei mittleren Konzentrationen von 10^{-8} bis 10^{-7}; die höchsten Konzentrationen führen zu einer Hemmung. Es zeigt sich hier die gegensätzliche Wirkung von kleinen und großen Gaben im Sinne der Arndt-Schulz'schen Regel.

Tabelle I (ohne Zusatz)

Muskel

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Morphin			Methylmorphin		
Kontrollversuch	47	75	80	48	34	53
1.10^{-10}	62	85	93	58	33	61
1.10^{-9}	59	81	91	60	36	65
1.10^{-8}	55	76	86	72	40	67
1.10^{-7}	53	74	82	74	42	70
1.10^{-6}	50	68	77	—	47	75
1.10^{-5}	46	67	70	80	54	81
1.10^{-4}	41	63	68	92	61	99
1.10^{-3}	38	59	66	102	69	111

Versuchstier: Frosch

Tabelle II (Laktat)

Muskel

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Morphin			Methylmorphin		
Kontrollversuch	84	46	59	22	53	37
1.10^{-10}	87	52	63	19	49	37
1.10^{-9}	89	54	66	18	46	35
1.10^{-8}	93	59	68	16	41	29
1.10^{-7}	96	64	71	15	44	32
1.10^{-6}	102	71	74	17	51	38
1.10^{-5}	110	80	81	21	56	46
1.10^{-4}	117	88	92	30	62	51
1.10^{-3}	125	94	103	38	68	57

Versuchstier: Frosch

Versuchsserie III.

In der folgenden Versuchsserie wurde das Verhalten des Glykogenabbaues unter dem Einfluß der beiden Opiumalkaloide durch Zusatz von Glykogen verfolgt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle III zusammengestellt.

Die Versuche zeigen, daß die beiden Alkaloide auf den Abbau des Glykogens durch Dehydrierung in vollkommen gleicher Weise einwirken: sie verschlechtern den Glykogenabbau mit ansteigender Konzentration. Der hemmende Einfluß macht sich bereits bei der Konzentration von 10^{-9} bemerkbar und ist bei den höheren Konzentrationen sehr beträchtlich. Eine Entscheidung darüber, bei welchen Fermentreaktionen eine Herabsetzung der Glykogenverwertung einsetzt, läßt sich aus unseren Versuchen nicht treffen, da nur die Dehydrierung der aus dem Glykogen durch Spaltungsvorgänge gebildeten Spaltprodukte zur Beobachtung kommt.

Tabelle III (Glykogen)

Muskel

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Morphin			Methylmorphin		
Kontrollversuch	43	33	24	20	13	23
1.10^{-10}	43	34	24	21	14	22
1.10^{-9}	45	35	26	23	16	24
1.10^{-8}	47	38	29	24	17	28
1.10^{-7}	50	40	33	25	19	31
1.10^{-6}	52	42	37	28	21	36
1.10^{-5}	55	45	39	32	23	38
1.10^{-4}	57	47	42	34	24	43
1.10^{-3}	58	49	45	41	27	51

Versuchstier: Frosch

Versuchsserie IV.

Nachdem wir gesehen haben, daß die Verwertung des Glykogens in Gegenwart der beiden Opiumalkaloide Not leidet, soll nunmehr geprüft werden, in welcher Weise der Glukoseabbau durch die beiden Verbindungen in Mitleidenschaft gezogen wird. Es soll zunächst der erste der beiden Glukoseabbauwege besprochen werden, der über die Hexosephosphorsäureester führt. Dieser Weg ist bei allen Organen mit Ausnahme von Hirn, Lunge und Retina der übliche. Untersucht wurden Herzmuskelgewebe, das in erster Linie Glukose abbaut, Glykogen dagegen nur in untergeordnetem Maße, ferner Skelettmuskelgewebe, das sich dem Herzmuskelgewebe genau entgegengesetzt verhält.

Wie aus den Versuchsergebnissen (Tabelle IV) hervorgeht, führt das Methylmorphin zu einer ganz gewaltigen Steigerung des Glukoseabbaues bei den höheren Konzentrationen. In den stärksten Verdünnungen tritt eine geringe Herabsetzung des Glukoseabbaues ein. Die Morphinwirkung besteht gleichfalls mit ansteigender Konzentration in einer Förderung des Glukoseabbaues. Das Optimum der Wirkung liegt hier bei den mittleren Konzentrationen von 10^{-7} bis 10^{-6}. Höhere Konzentrationen führen zu einer mäßigen Verlangsamung der Methylenblauentfärbung.

Versuche an der Skelettmuskulatur liegen bereits von Ahlgren[3]) vor. In seinen Versuchen fand er eine Förderung der Methylenblauentfärbung bei Anwesenheit von Morphin und Methylmorphin, während diese Verbindungen ohne Anwesenheit von Glukose nur hemmend wirken.

Meine Versuche sind eine Bestätigung der Ahlgrenschen Versuchsergebnisse. Der Glukoseabbau im Skelettmuskelgewebe, der normalerweise nur sehr gering ist, wird durch die beiden Opiumalkaloide stark angeregt. Diese

---

[3]) Ahlgren, Skand. Arch. f. Physiol. 47, 171, 1925, Suppl. 58, 153, 1930.

Wirkungen der Opiumalkaloide beanspruchen deshalb eine besondere Besprechung, weil das Opium seit langer Zeit in der Therapie des Diabetes mellitus angewandt wird. Die spezifische Wirkung der Morphine auf die diabetische Stoffwechselstörung, bei der die starke Herabsetzung der Glukoseverwertung ein kennzeichnendes Symptom ist, erhält durch diese Untersuchungen eine experimentelle Stütze.

Tabelle IV (Glukose)

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Morphin				Methylmorphin			
Kontrollversuch	39	49	73	84	49	62	68	94
1.10^{-10}	40	49	72	84	53	67	66	93
1.10^{-9}	37	44	70	81	46	61	64	90
1.10^{-8}	34	40	69	79	38	54	63	89
1.10^{-7}	32	38	65	78	29	46	59	87
1.10^{-6}	30	39	63	76	21	40	58	84
1.10^{-5}	33	46	60	74	18	32	56	83
1.10^{-4}	36	53	58	70	16	29	54	81
1.10^{-3}	40	59	57	68	14	26	50	79
Organ:	Herz		Muskel		Herz		Muskel	
Versuchstier:	Kalb		Frosch		Kalb		Frosch	

Versuchsserie V.

Wie oben erwähnt, nimmt das Hirngewebe im Glukoseabbau anderen Organen gegenüber eine Sonderstellung ein. Die Abbauwege führen von der Glukose bis zu den Endstufen der Verbrennung, CO_2 und H_2O, ohne daß Phosphat hierzu notwendig wäre. Dem verschiedenen Abbaumechanismus entspricht eine verschiedene Giftempfindlichkeit der die Glukose weiter verarbeitenden Ferment-

systeme. In besonders eindrucksvoller Weise zeigt sich der Unterschied der Giftwirkung beim Codein, wie aus der Tabelle V hervorgeht.

Codein hemmt die Glukoseausnutzung im Hirngewebe bei ansteigender Konzentration ganz enorm, fördert sie aber im Herzmuskelgewebe. Es besteht also hier ein vollkommener Antagonismus der Wirkung des Codein für die beiden Abbaumechanismen der Glukose in den verschiedenen Organtypen. Auf das Morphin hingegen sprechen die Fermentsysteme für den Glukoseabbau in Herz- und Hirngewebe in der gleichen Weise an: mittlere Konzentrationen von Morphin führen zu einer Beschleunigung des Glukoseabbaues, während höhere geringfügig hemmen. Es lassen sich so Giftwirkungen verwerten, um über den Mechanismus von Fermentraktionen nähere Angaben machen zu können.

Tabelle V (Glukose)

Hirn

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Morphin	Methylmorphin
Kontrollversuch	41 29 31	15 16 24
1.10^{-10}	44 29 30	15 17 22
1.10^{-9}	42 28 27	16 17 21
1.10^{-8}	39 25 24	14 15 19
1.10^{-7}	36 26 23	15 16 17
1.10^{-6}	38 28 25	18 21 23
1.10^{-5}	41 29 28	26 25 28
1.10^{-4}	42 31 32	30 27 31
1.10^{-3}	44 33 36	35 32 39
Versuchstier:	Kaninchen	Kalb

Versuchsserie VI.

Die Versuche der letzten Versuchsserien gelten der Frage nach der Beeinflussung von einigen Dehydrierungsvorgängen im ausgewachsenen Skelettmuskelgewebe. Am übersichtlichsten liegen hier die Versuchsbedingungen für die Dehydrierung der Bernsteinsäure, deren Abbau besonders eingehend untersucht worden ist.

Wie aus Tabelle VI hervorgeht, haben die Morphine nur einen geringen Einfluß auf die Bernsteinsäuredehydrase. Lediglich bei den höchsten Konzentrationen ist eine Einwirkung feststellbar. Dabei zeigt sich ein Antagonismus zwischen Morphin und Methylmorphin; Morphin beschleunigt, Methylmorphin hemmt die Dehydrierung der Bernsteinsäure.

Tabelle VI (Bernsteinsäure)

ausgewaschener Muskel

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Morphin	Methylmorphin
Kontrollversuch	35 23	43 44
1.10^{-10}	34 23	44 45
1.10^{-9}	34 23	44 45
1.10^{-8}	34 23	44 45
1.10^{-7}	34 23	44 45
1.10^{-6}	34 23	44 45
1.10^{-5}	34 21	44 45
1.10^{-4}	32 19	44 45
1.10^{-3}	30 18	46 47

Versuchstier: Kaninchen

Versuchsserie VII.

Der Kurvenverlauf bei der Dehydrierung der Hexosediphosphorsäure bei Gegenwart der beiden Opiumalkaloide läßt eine weitgehende Uebereinstimmung erkennen, indem der Tiefpunkt der Kurve, d. h. das Optimum der Förderung für beide Stoffe bei derselben Konzentration von 10^{-7} liegt. Im Uebrigen ergeben sich aber erhebliche Unterschiede. Morphin läßt den Abbau von Hexosediphosphat in den stärksten und schwächsten Konzentrationen nahezu unbeeinflußt. Das Codein dagegen hemmt bereits in der stärksten Verdünnung von 10^{-10} und setzt zudem in den stärksten Konzentrationen die Dehydrierung von Hexosediphosphorsäure ganz gewaltig herab. In der Wirkungskurve des Codeins treten also drei Indifferenzpunkte auf, einmal bei den stärksten Verdünnungen, bei denen die Konzentrationen zu schwach sind, um überhaupt einwirken zu können, dann in mittleren Verdünnungsgraden und schließlich bei höheren Konzentrationen.

Tabelle VII (Hexosediphosphorsäure)

ausgewaschener Muskel

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Morphin	Methylmorphin
Kontrollversuch	35 22 38	23 26 46
1.10^{-10}	34 22 36	31 30 53
1.10^{-9}	32 21 34	28 29 46
1.10^{-8}	31 19 31	25 27 41
1.10^{-7}	29 18 30	27 24 37
1.10^{-6}	30 20 32	36 35 43
1.10^{-5}	33 23 34	44 47 51
1.10^{-4}	35 24 37	51 56 62
1.10^{-3}	39 26 40	59 64 71

Versuchstier: Kaninchen

Versuchsserie VIII.

Die Dehydrierung der Glyzerinphosphorsäure in Gegenwart der beiden Morphine verläuft annähernd in der gleichen Richtung: sie wird mit ansteigender Konzentration gehemmt. Die Verzögerung des Abbaues ist dabei sehr erheblich. Die Hemmungswirkung bei Morphin beginnt bei den Konzentrationen von 10^{-9} bis 10^{-8}, schwächere Konzentrationen beschleunigen die Dehydrierung der Glyzerinphosphorsäure beträchtlich. Beim Codein hingegen bewirken die stärksten Verdünnungen zunächst eine Verzögerung der Methylenblauentfärbung, dann mit ansteigender Konzentration eine Beschleunigung, ohne daß jedoch die Entfärbungszeit des Kontrollversuches erreicht wird. Es besteht also auch hier bei den schwächsten Konzentrationen ein Antagonismus zwischen den Morphinen und Codeinen, der für die Bernsteinsäure bei den höchsten Konzentrationen liegt.

Tabelle VIII (Glyzerinphosphorsäure)

ausgewaschener Muskel

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentrationen	Morphin			Methylmorphin		
Kontrollversuch	67	48	25	34	36	26
1.10^{-10}	58	41	24	40	45	31
1.10^{-9}	63	44	26	36	39	28
1.10^{-8}	69	50	29	39	37	30
1.10^{-7}	75	53	34	47	43	36
1.10^{-6}	81	59	36	55	51	45
1.10^{-5}	90	67	41	69	73	62
1.10^{-4}	97	78	48	85	90	71
1.10^{-3}	102	86	55	97	101	80

Versuchstier: Kaninchen

Zusammenfassung.

Es wurde die Einwirkung von Morphin und Methylmorphin auf einige Dehydrierungsvorgänge im Gewebe untersucht. Durch Einführung der Methylgruppe in das Morphinmolekül wird die Stoffwechselwirkung des Morphins vollkommen abgeändert. In vielen Fällen tritt sogar ein vollkommenerer Antagonismus im Wirkungsbild auf. Das gilt sowohl für die wirksamen Konzentrationen wie auch für die Wirkungsrichtung. Die Ergebnisse sind in der Uebersichtstabelle IX noch einmal zusammengefaßt.

Hervorgehoben sei hier, daß die Dehydrierungsvorgänge im frischen Gewebe und der Abbau der Bernsteinsäure durch hohe Gaben von Morphin gesteigert, von Methylmorphin dagegen herabgesetzt werden. Der Glukoseabbau im Herzen hingegen wird durch Methylmorphin sehr stark gefördert, durch die gleichen Konzentrationen Morphin dagegen gehemmt. Alle weiteren Einzelheiten sind aus der Uebersichtstabelle und der Arbeit zu ersehen.

Tabelle IX

Uebersichtstabelle

Donatorsubstanzen	Morphin			Methylmorphin		
	Konzentration			Konzentration		
	niedrig	mittel	stark	niedrig	mittel	stark
1. Gewebsdonatoren	– –	./·	×	—	– –	– – –
2. Milchsäure	—	– –	– – –	×	××	– – –
3. Glykogen	./·	– –	– – –	./·	– –	– – –
4. Glukose: Herz	./·	××	—	—	××	×××
5. Glukose: Hirn	./·	××	—	./·	—	– – –
6. Bernsteinsäure	./·	—	×	./·	./·	—
7. Hexosediphosphorsäure	./·	××	—	—	×	– – –
8. Glyzerinphosphorsäure	×	—	– – –	—	– –	– – –

Es bedeuten:

./· ohne Einwirkung
× leichte Förderung
×× starke Förderung
××× sehr starke Förderung
– leichte Hemmung
– – starke Hemmung
– – – sehr starke Hemmung

Lebenslauf.

Am 12. November 1909 wurde ich als Sohn des Stadtoberinspektors Albert Osenberg zu Radevormwald geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule kam ich auf die Rektoratsschule meiner Heimatstadt und 1925 auf das Reformrealgymnasium zu Lennep, wo ich 1929 das Reifezeugnis erhielt. Ich studierte Zahnheilkunde in Bonn. 1931 bestand ich dortselbst das zahnärztliche Vorexamen. Weiter studierte ich in München und Münster, wo ich am 15. Dezember 1932 das zahnärztliche Staatsexamen ablegte.